



MEMORIA

25.º RETORNO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN
CÁNCER

ESTUDIO E IMPLICACIONES TRASLACIONALES DE LA EVASIÓN DEL SISTEMA INMUNITARIO EN LA LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

Dr. Francesc Bosch Albareda

VHIO Vall d'Hebron Institut d'Investigació Oncològica

Dra. Belén Vidriales Vicente

Hospital Universitario de Salamanca

1. Resumen

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente diagnosticada en adultos en nuestro país. Los pacientes con LLC son diagnosticados principalmente en etapas tempranas asintomáticas, mientras que en aproximadamente la mitad de los pacientes la enfermedad eventualmente progresará y será necesario administrar tratamiento. Los mecanismos subyacentes a la progresión no están completamente dilucidados y la identificación de pacientes con mayor probabilidad de experimentar progresión en poco tiempo sigue siendo un desafío. Los estudios longitudinales preliminares realizados por nuestro grupo indican que la progresión de la LLC se caracteriza por una disfunción progresiva del sistema inmunológico. La delección del cromosoma 13q14, la alteración genética más común en la LLC, induce el desarrollo de la LLC en modelos animales con una penetrancia relativamente baja, lo que podría explicarse por el control leucémico por parte de los linfocitos T. Con base en estos datos, nuestro objetivo es decodificar los mecanismos inmunológicos implicados en la progresión de la LLC y transferir esta información a un mejor pronóstico y selección de tratamiento.

Los objetivos específicos del presente proyecto son, en primer lugar, estudiar longitudinalmente la coevolución de la LLC y el sistema inmunológico desde la LLC en etapa temprana hasta la progresión clínica. El segundo objetivo es estudiar la evasión inmune y la inmunomodulación en el desarrollo de la LLC en un modelo murino de LLC con penetrancia incompleta y conocer el papel de los fármacos inmunomoduladores en la reversión de estos mecanismos.

Metodología: estudiaremos los cambios en la expresión de todo el genoma tanto en LLC como en células del sistema inmunológico mediante análisis de expresión genética y citometría de flujo espectral multiparamétrica. También estudiaremos las características inmunológicas en ratones con delección 13q14 según el desarrollo de la LLC y probaremos terapias inmunomoduladoras que potencialmente pueden impedir la progresión de la LLC. Finalmente, calcularemos el aumento absoluto de la disfunción inmune y lo combinaremos con otros factores de pronóstico para construir un algoritmo que prediga el tiempo hasta la progresión.

2. Resultados

Durante el desarrollo del proyecto hemos puesto en marcha un sistema para evaluar exhaustivamente la inmunocompetencia del sistema inmunológico adaptativo en pacientes con LLC. Hemos cuantificado los cambios inmunológicos dinámicos que preceden la progresión clínica. Esta inmunosupresión progresiva no solo favorece la progresión clínica de la leucemia, sino que también es potencialmente útil para predecir qué pacientes tienen más probabilidades de experimentar una progresión clínica rápida y, por tanto, de necesitar tratamiento. Estas observaciones se están validando actualmente en una cohorte independiente de pacientes. Respecto al modelo de ratón, hemos observado cómo el deterioro progresivo del sistema inmunológico precede el desarrollo de la LLC. Actualmente estamos probando diferentes intervenciones terapéuticas que potencialmente pueden impedir dicha inmunosupresión y, por tanto, impedir el desarrollo completo de la LLC, incluso en presencia de defectos genéticos causantes en los linfocitos B maduros. El análisis final de los resultados ayudará en última instancia a definir mejor el pronóstico de los pacientes mientras se estudian en profundidad los mecanismos de progresión de la LLC y el papel del tratamiento inmunomodulador temprano en la LLC.

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Este proyecto tiene una relevancia significativa y una posible aplicabilidad clínica en el campo de la investigación y el tratamiento de la LLC. La identificación temprana de pacientes que experimentarán una progresión temprana mediante el desarrollo de puntuaciones de pronóstico avanzadas es sin duda de interés tanto para los investigadores como para los médicos interesados en la LLC.

El proyecto aquí descrito tiene como objetivo decodificar los mecanismos inmunológicos implicados en la progresión de la LLC. Dado que la LLC a menudo se diagnostica en etapas tempranas asintomáticas y progresa de manera diferente en los pacientes, es crucial comprender los mecanismos subyacentes de la progresión. Al estudiar longitudinalmente la coevolución de la LLC y el sistema inmunológico, el proyecto aborda una laguna en el conocimiento actual sobre la dinámica de la progresión de la LLC.

El desarrollo de un *inmunoscore*, que combine estos marcadores con otros factores de pronóstico, podría conducir a una predicción más precisa del tiempo hasta la progresión en pacientes individuales. Esta herramienta de pronóstico podría ayudar a los médicos a estratificar a los pacientes según su riesgo de progresión y adaptar los planes de tratamiento en consecuencia.

La investigación de terapias inmunomoduladoras en un modelo murino de LLC con penetrancia incompleta proporciona información sobre posibles intervenciones para impedir la progresión de la LLC. Comprender cómo estas terapias afectan la evasión inmunitaria y la inmunomodulación en el desarrollo de la LLC podría allanar el camino para el desarrollo de nuevos enfoques de tratamiento destinados a abordar la desregulación inmunitaria característica de la progresión de la LLC.

Por último, el enfoque de dos fases del proyecto, que implica el descubrimiento y la validación del *inmunoscore* en cohortes independientes, mejora la solidez y generalización de los hallazgos. Si tiene éxito, el *inmunoscore* podría servir como una herramienta clínicamente relevante para el pronóstico y la selección de tratamientos en pacientes con LLC y, en última instancia, mejorar los resultados de los pacientes. En resumen, este proyecto aborda lagunas clave en nuestra comprensión de los mecanismos de progresión de la LLC, es prometedor para el desarrollo de herramientas de pronóstico y ofrece información sobre posibles estrategias de tratamiento inmunomodulador. Si tienen éxito, los hallazgos podrían tener importantes implicaciones clínicas para el tratamiento de los pacientes con LLC y, en última instancia, mejorar los resultados y su calidad de vida.

4. Bibliografía científica generada

Trabajos de investigación

1. Jiménez I *et al.*

Immunological and genetic kinetics from diagnosis to clinical progression in chronic lymphocytic leukemia.

Biomarkers Research, 2021 May 20;9(1):37. Doi: 10.1186/s40364-021-00290-z.

2. Abrisqueta P *et al.*

A gene expression assay based on chronic lymphocytic leukemia activation in the microenvironment to predict progression.

Blood Adv. 2022 Aug 16;bloodadvances.2022007508

3. Medina D *et al.*

Multi-omics exploration of microenvironmental changes during BTK covalent inhibition in chronic lymphocytic leukemia.

En revisión.

Comunicaciones en congresos

1. Daniel Medina, Laura Palomo, Víctor Navarro, Oriol Castells, Belén Sánchez, Pau Marc Muñoz Torres, Carlota Pagès Geli, Cristina Hernández, Gemma Pujadas, Christelle Ferrà, Miguel Alcoceba, María José Terol, Rafael Andreu, Francesc Bosch, Pau Abrisqueta, Marta Crespo.

Immune-profiling of ibrutinib-treated CLL patients revealed TMBIM6 as a potential target for CLL and its high expression as an independent variable associated with poor prognosis.

XX International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, 2023.

2. Daniel Medina, Laura Palomo, Víctor Navarro, Oriol Castells, Belén Sánchez, Pau Marc Muñoz Torres, Carlota Pagès, Cristina Hernández, Gemma Pujadas, Christelle Ferrà, Miguel Alcoceba, María José Terol, Rafael Andreu, Francesc Bosch, Pau Abrisqueta, Marta Crespo.

Multi-omics exploration of adaptive mechanism to BTK inhibition identified TMBIM6/BI-1 as a poor prognosis variable and potential target for CLL.

The American Society of Hematology - 65th Annual Meeting and Exposition

3. Daniel Medina, Laura Palomo, Víctor Navarro, Beatriz Martín-Mur, Oriol Castells, Belén Sánchez, Pau Marc Muñoz Torres, Carlota Pagès, Cristina Hernández, Gemma Pujadas, Anna Esteve-Codina, Alba Cabirta, Christelle Ferrà, Miguel Alcoceba, María José Terol, Rafael Andreu, Pau Abrisqueta, Francesc Bosch, Marta Crespo.

Exploración multiómica de los cambios en el microambiente tumoral durante la inhibición covalente de BTK en la leucemia linfocítica crónica.

14.^a Reunión GELLC.